

Aus der Universitätsaugenklinik Basel
Vorsteher Prof. Dr. F. Rintelen

Zur Differentialdiagnose der Pupillotonie unter besonderer Berücksichtigung des Mecholyltests

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
HANS BRUNNSCHWEILER
von Hauptwil (Thurgau)

19



54

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. *F. Rintelen*.

Tag der Promotion: 15. Mai 1953.

Meinem lieben Vater



Der Name Pupillotonie (Pt) stammt von *Behr*, der diese Bezeichnung für jene eigenartige Störung der Pupillenmotilität wählte, die er auf Grund schon veröffentlichter Fälle und eigener Beobachtungen 1921 in den *Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde*¹ und kurz darauf im «Handbuch der gesamten Augenheilkunde» von *Graefe-Saemisch* dargestellt hat. Die ersten Beschreibungen der Anomalie

sind aber schon wesentlich früher, 1902, von *Strassburger*, *Saenger* und *Nonne* gegeben worden. Daß in diesen drei, im Zentralblatt für Neurologie gegebenen Berichten, schon fast die ganze Symptomatologie der Pt enthalten ist, mag zeigen, wie exakt damals beobachtet wurde.

Schon in diesen ersten drei, aus der Literatur bekannten Darstellungen der Pt, werden ganz verschiedene ursächliche Möglichkeiten in Betracht gezogen: Kongenitale Veranlagung, Lues, Diabetes und Multiple Sklerose. Dieses ätiologische Rätselraten dauert eigentlich heute noch an.

Die Pt blieb lange Zeit eine ausgesprochene Rarität und schien kaum praktische Bedeutung zu haben. Erst seit der englische Neurologe *Adie* 1932 das gleichzeitige Auftreten der Pt mit Fehlen von Sehnen- und Periostreflexen – wie es schon *Nonne* in seinem ersten Fall beobachtet hatte – als gutartige Störung («benign disorder») sui generis bezeichnet hatte², und nicht mehr als zufälliges Zusammentreffen verschiedener Symptome, nahm die Kasuistik rapid zu. Die Literatur der Pt ist seither, meist im Zusammenhang mit dem Adie-Syndrom, sowohl in der Ophthalmologie wie in der Neurologie derart umfangreich geworden, daß sie kaum noch überblickt werden kann.

Die Pt kann als eine ausgesprochen harmlose «Krankheit» bezeichnet werden. Sie verursacht dem Befallenen, abgesehen von etwaigen Blendungserscheinungen und der eventuell lästig-langsamsten Akkomodation, keine Beschwerden. Man darf diese Störung der Pupillenmotilität an sich daher fast eher als eine Anomalie betrachten denn als eine Krankheit. Sie bedarf folglich auch in den allermeisten Fällen keiner Therapie.

Wenn ihre Symptomatologie im Folgenden trotzdem kurz beleuchtet wird, so deswegen, weil ihre ganze Bedeutung in der Differentialdiagnose gegenüber jenen Pupillenbewegungsstörungen liegt, die weder durch eine Unterbrechung der Sehleitung, noch durch eine Schädigung der Sphinctermuskulatur bedingt sind, also gegenüber der reflektorischen Pupillenstarre, der «absoluten» Starre (vor allem ihrer unvollkommenen Formen) und der isolierten Konvergenzstarre. Die sogenannte «Vierhügelstarre» beim Parinaud-Syndrom ist sehr selten, aber topisch-diagnostisch für die Erkennung von Läsionen im Gebiet der Vierhügelplatte doch praktisch bedeutsam. Sie gehört zur Gruppe der reflektorischen Pupillenstarre, ist sie doch durch übermittelweite und fast immer lichtstarre Pupillen, deren Konvergenz-

Reflexverengung meist normal ist, auf jeden Fall immer viel besser erhalten als die Licht-Reflexverengung (LR), charakterisiert, und in typischer Weise durch eine gleichseitige Lähmung der vertikalen Blickbewegungen ausgezeichnet.

Die isolierte Konvergenzstarre spielt praktisch keine Rolle; sie scheint als Rarität nur bei der Encephalitis epidemica und dem post-encephalitischen Parkinsonismus vorzukommen.

Es bleiben somit die beiden anderen erwähnten Formen zu besprechen, welche in weitaus den meisten Fällenluetischer Natur sind, also Zeichen eines ernsten Krankheitsgeschehens darstellen, welches dringend einer Therapie bedarf. Es ist deshalb überaus wichtig und nützlich, wenn man von diesen prognostisch ernst zu beurteilenden Pupillenstörungen die Pt als harmlose Erscheinung abgrenzen kann.

Symptomatologie

Bei Pupillotonikern besteht meist eine Anisokorie, da zunächst wenigstens meist nur eine Seite betroffen ist; die Pupille der lädierten Seite ist mehrheitlich übermittelweit. Auf Belichtung bleibt die Pupille starr oder zeigt nur eine minimale, träge Bewegung, welche den Durchmesser kaum vermindert. Bei Naheinstellung hingegen erfolgt die Verengung meist prompt und ausgiebig, deren Bewegungsablauf jedoch ist so charakteristisch, daß er zum entscheidenden Symptom geworden ist. *Kyrieleis* spricht von einer «an sich kraftvollen aber weich gebremsten Bewegung»³, eben einer tonischen Bewegung, welche viele Sekunden andauern kann. Dabei entrundet sich oft die Pupille, da verschiedene Segmente des Muskelringes ungleich beteiligt sind. Durch Wiederholungen der Naheinstellungsverengung (NEV), wie auch der Lichtreflexverengung (LR), erreicht man keine Beschleunigung des Bewegungsablaufes. Die einmal erreichte Miosis übertrifft oft die der gesunden Seite. Die Wiedererweiterung bei Blick in die Ferne erfolgt ebenfalls tonisch und dauert meist beträchtlich länger als die Verengung. Die Lidschlußverengung und die Erweiterung bei Schmerzempfindung unterscheiden sich kaum von denen der normalen Pupillen. Oft ist die Akkomodation ebenfalls verzögert; die Einstellungsfähigkeit ist zwar die des entsprechenden Alters, aber sie erfordert mehr Zeit. Dieses letztgenannte Symptom, welches besonders von *Franceschetti* und *Bischler* beobachtet wurde⁴, konnte von *Kyrieleis* skioskopisch nicht bestätigt werden⁵. Dieser Autor nimmt an, daß die Verzöge-

rung der Naheinstellung auf der nur langsam erfolgenden Pupillenverengerung beruht.

Beobachtet man während längerer Zeit die auf die Ferne eingestellte Pupille, so vermißt man die gewöhnliche Pupillenunruhe. Statt dessen sieht man – besonders bei Vergrößerung – ein «träges, wurmartiges Wogen und Wallen» des Pupillensaumes, welches recht charakteristisch ist.

Neben diesen typisch ausgeprägten Formen, welche keine diagnostische Mühe machen, gibt es Varianten, bei denen die Diagnose erhebliche Schwierigkeiten bereiten kann. So zum Beispiel wenn beide Pupillen mehr oder weniger gleich stark befallen sind (nach *Kyrieleis* ungefähr in einem Drittel der Fälle)⁶, wenn die tonische Pupille enger als die Normale ist^{7, 8}, wenn bei ihr auch die LR noch vorhanden ist, welche aber immer tonisch sein muß, oder schließlich wenn der Ausschlag der NEV geringer ist als bei der gesunden Pupille. Ausgesprochen schwierig wird die Diagnose dann, wenn die Pupillenbewegungen so stark herabgesetzt sind, daß sie denen einer absoluten Pupillenstarre nahekomen. *Graveson* bezeichnet diese Form der Pt als «fixed type»⁹.

Daß solche Atypien tatsächlich zum Formenkreis der Pt gehören, dafür sprechen die in der Literatur schon mehrfach aufgezählten Fälle, bei denen sich aus solchen Atypien echte, typische Pt entwickelten^{3, 10, 11, 12, 13, 14}.

Beginn und Verlauf. Es wurden schon Pten bei Kindern von 4, 5, 9 und 12 Jahren beobachtet^{15, 16, 17}, in der Mehrheit der Fälle finden sie sich aber bei Leuten im Alter von 30 bis 40 Jahren. Hier ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß in diesem Alter oft zum erstenmal eine ophthalmologische Untersuchung erfolgt, und so ein Zustand zutage tritt, der womöglich schon jahrelang bestanden hatte. Über die Art des Verlaufes gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren auseinander: *Kyrieleis*, *Strohmeyer*, *de Rudolph* und *Markus* sahen in den tonischen Pupillen ein ausgesprochenes Bestreben, Grad und Form ihrer Ausbildung beharrlich gleich zu behalten, so daß der Befund durch Jahre hindurch identisch bleibt. Auf der anderen Seite glauben *Jaensch*, *Holmes* und *Karpow* an eine allerdings sehr langsame, sich über Jahrzehnte erstreckende Progredienz. Dafür würden auch die Fälle sprechen, bei denen sich aus einer einseitigen eine doppelseitige Pt entwickelte^{18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25}.

Die kürzlich erfolgten Untersuchungen von *Heuberger* an einem recht großen Krankengut der Basler Augenklinik haben gezeigt, daß

Verlauf und Phänomenologie der Pt von Fall zu Fall recht verschieden sein können.

Differentialdiagnose. Wie weiter oben erwähnt wurde, ist von eigentlich praktischer Bedeutung nur die Abgrenzung der Pt gegen die reflektorische und die unvollkommene absolute Starre, die in einem hohen Prozentsatz luetische Erscheinungen darstellen.

Die Differenzierung zwischen einer typischen Pt und einem typischen Argyll Robertson-Phänomen dürfte kaum Schwierigkeiten bereiten: Die beidseitige Miose, die Lichtstarre, die lebhafteste, oft sogar gesteigerte NEV, die fehlende Erweiterung in der Dunkelheit, die fehlenden Schmerz- und Lidschlußreflexe stellen ein Syndrom dar, das mit den oben beschriebenen einer voll ausgebildeten Pt kaum verwechselt werden kann. Zudem spricht die Pupille mit reflektorischer Starre bei Tabes nicht auf Mydriatica an, wie es die tonische Pupille tut. Schwieriger kann die Abgrenzung gegen die von Behr³⁹ als «einfache reflektorische Pupillenstarre» bezeichneten Formen sein, aber der immer sehr verschiedene Charakter des Bewegungsablaufes bei der NEV, sowie das divergente Verhalten im Dunkeln ermöglichen die Unterscheidung mit weitgehender Sicherheit.

Viel häufiger als die reflektorische Pupillenstarre oder -trächtigkeit ist die absolute Starre, und zwar am häufigsten in Form der «unvollständigen absoluten Starre», zu der ja eigentlich auch die Pt zu zählen ist. Daher ist auch die Entscheidung ob es sich um eine tonische oder eine nicht-tonische unvollständige absolute Starre handelt so besonders wichtig. Die Möglichkeit einer Verwechslung besteht vor allem dann, wenn die Pt nicht ganz charakteristisch ausgeprägt ist. Wenn bei einer unvollständigen absoluten Starre noch eine NEV vorhanden ist, so wird man sagen können, daß diese Verengung nicht «tonisch» sondern «träge» ist, oder, wie sich Kyrieleis ausdrückt³, man wird nicht den Eindruck «einer kraftvollen, aber elastisch gebremsten, sondern den einer primär antriebsschwachen Bewegung» haben. Man wird sich dabei allerdings vor einer subjektiven Bewertung dieses Bewegungsablaufes zu hüten haben. Ein exakteres Unterscheidungsmerkmal ist die Zeit, die die Pupille zur NEV und besonders zur Wiedererweiterung benötigt. Bei der unvollständigen absoluten Starre beansprucht die Verengungsbewegung nicht mehr als etwa zwei Sekunden, bei der tonischen Pupille in der Regel mehr, bis zu einem Mehrfachen dieser Zeit. Die Wiedererweiterung dauert bei der unvollständigen absoluten Starre gleich lange wie die Verengung, bei der Pt aber immer länger und verläuft oft

in einzelnen Phasen. Als dritte eventuelle Differenzierungsmöglichkeit käme die Untersuchung in Betracht, ob die Akkomodation tonisch abläuft; ein solches Verhalten wäre ein untrügliches Zeichen einer Pt, denn bei der unvollständigen absoluten Starre ist ihr Ablauf, wenn überhaupt vorhanden, nie protrahiert.

In neuerer Zeit hat *Ruttner*¹¹ einen, seither von *Kyrieleis* an drei tonischen Pupillen bestätigten³, «sensiblen Verengerungsreflex» der Pupille beschrieben, der nur bei tonischen Pupillen vorkommen soll und daher als weiteres differentialdiagnostisches Kriterium verwendet werden kann. Danach verengt sich die tonische Pupille ausgiebiger als bei den andern vorhandenen Reflexen bei einer Reizung im Gebiete des Trigeminus, besonders des ersten Astes, zum Beispiel nach Aufträufeln einer Flüssigkeit auf die Bindehaut. Beim normalen Auge tritt dieser Reflex nicht auf und außer bei Pupillotonikern wurde er bisher nur bei zwei Luikern mit unvollständiger absoluter Starre beobachtet. Bei einseitiger Pt ist er nur an der tonischen Pupille auszulösen. Das alles spricht für eine recht brauchbare Spezifität.

Aus dem bisher Erwähnten ist immerhin ersichtlich, daß die Differentialdiagnose zwischen Pt und anderen Störungen der Pupillenbewegungen, vor allem der unvollständigen absoluten Starre, Schwierigkeiten bereiten kann. Wir wären daher froh, die Differenzierung durch irgendwelche andere Hilfsmittel besser fundieren zu können, falls die klinischen Möglichkeiten eine eindeutige Klarstellung nicht erlauben. Solche Hilfsmittel stehen uns nun zur Hand dank den Untersuchungen von *Kyrieleis*²⁶, *Alajouanine* und *Morax*²⁷, *Adler* und *Scheie*²⁸ u. a. m., welche gewisse Besonderheiten der pharmakodynamischen Reaktionen der tonischen Pupille auf bestimmte Substanzen entdeckt haben.

Pharmakodynamische Prüfungen

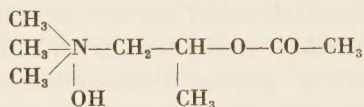
Kyrieleis wollte an Hand des Strychnineffektes erforschen, in welchem Abschnitt des Reflexbogens der LR die Störung bei der Pt liegt. Er beobachtete dabei das Folgende: Injiziert man einem Pupillotoniker subcutan 1 mg Strychninum nitricum, so wird die LR der tonischen Pupille ganz entschieden verbessert, und wo sie früher überhaupt nicht auszulösen war, wird sie auch ohne Lupenvergrößerung sichtbar. Überdies – und das ist das Charakteristische – wird dieser Strychnineffekt bei Wiederholung der Belichtung immer stärker, so daß die LR auf diese Weise in einzelnen

Fällen fast bis zur Norm gebessert wird. Das steht erstens im Gegensatz zur unbeeinflussten tonischen Pupille, bei welcher bekanntlich die LR trotz Wiederholung nicht verstärkt werden kann, und zweitens im Gegensatz zum Strychnineffekt auf Pupillen mit vollständiger oder unvollständiger absoluter Starre. Auch hier läßt sich zwar die LR bessern, sie wird aber bei Wiederholung der Belichtung nicht weiter gesteigert, sondern sie erschöpft sich rasch. (Auch die NEV wird durch Strychnin gebessert, bleibt aber typisch tonisch.)

Die Reaktion der tonischen Pupille auf Kokain und Pilocarpin ist gegenüber derjenigen der normalen gesteigert. Bei einseitiger Pt läßt sich die raschere und ausgiebigere Mydriatifizierung nach Einträufeln eines Tropfens 2 %iger Kokainlösung in beide Augen bei der tonischen Pupille ohne weiteres feststellen. Ebenso die promptere Verengung wenn man nach 30 Minuten beidseits eine 1 %ige Pilocarpinlösung instilliert. Unsicher wird die Beurteilung bei doppelseitiger Pt, da ja schon normalerweise die Reaktion auf diese Pharmaka individuell variiert ²⁷.

Als neuestes differentialdiagnostisches Hilfsmittel beschrieben als erste *Adler* und *Scheie* 1940 ²⁸ das Mecholyl, mit dem sich die vorliegende Arbeit befaßt.

Es handelt sich dabei um das synthetisch hergestellte Acetyl- β -Methylcholin, von den Amerikanern Methacholine genannt, dem nahen Verwandten des Acetylcholins:



Es wurde 1911 von *Hunt* und *Taveau* dargestellt, als diese Forscher auf der Suche nach einem Cholinester waren, welches nicht so rasch abgebaut wird wie das Acetylcholin. Es ist demnach auch ein Parasympathicomimetikum, welches jedoch vornehmlich Muscarinwirkung besitzt, d. h. zwischen postganglionärer Faser und Erfolgsorgan angreift. Eine subcutane Injektion von 25 mg bewirkt im menschlichen Körper schon nach einer Minute: Eine starke Dilatation vor allem der Arteriolen und Kapillaren der Haut (Rötung), Schweiß- und Tränenfluß, Senkung des Blutdruckes um 20 bis 30 mm Hg, Pulsfrequenzsteigerung und Kontraktion von Magen-Darm, Nierenbecken, Ureter und Blase, was Bauchgrimmen und Harndrang zur Folge haben. Das Mecholyl geriet bald nach seiner Entdeckung wieder in Vergessenheit und wurde erst in den Dreißigerjahren wieder aufgegriffen. Es wird heute in der Medizin nicht viel verwendet, etwa jontophoretisch bei peripheren Angiospasmen (Morbus Raynaud) oder rheumatischen Gelenksaffektionen, subcutan bei paroxysmalen Tachykardien vom supraventrikulären Typ ²⁹ oder zur Blutdrucksenkung, meist in Form seines Bromids oder Chlorids ^{30, 31, 32}.

Adler und *Scheie*²⁸ untersuchten die Mecholylwirkung bei elf pupillotonischen Schülern: alle reagierten mit einer deutlichen Miosis. Seither sind mehrere solche Untersuchungen mit gleichem Resultat veröffentlicht worden^{3, 4, 7, 33, 34, 35, 36}. Dieses Ergebnis führte schon die erstgenannten Autoren auf den Gedanken, daß die Pt bedingt sei durch eine teilweise Entnervung der postganglionären parasympathischen Fasern zum Sphincter iridis. Zur Bestätigung dieser Hypothese entfernten sie einer Anzahl Katzen das Ganglion ciliare und bei einer zweiten Gruppe lädierten sie die postganglionären Fasern. Alle Katzen wurden darauf mecholylempfindlich in einer Konzentration, die auf die normale Pupille keine Wirkung hat (2,5 %). *Adler* und *Scheie* beobachteten auch Mecholylempfindlichkeit bei Patienten nach ausgiebiger Elektrokoagulation wegen Netzhautablösung, bei Retrobulbärtumoren, bei alten Iritiden und bei chronischem Glaukom, und nahmen dabei eine Schädigung der Nn. ciliares longi an.

Ähnliche künstliche Pten erzeugten auch *Weekers*³³ und *Morpurgo*³⁷ unabsichtlich in einigen seltenen Fällen bei retrobulbären Alkoholinjektionen zur Schmerzbekämpfung wohl dadurch, daß der Alkohol zufälligerweise ins Ganglion ciliare geriet. *Shenderov* und *Leontyeva*³⁸ sahen eine Pt nach Infiltration mit Alkohol des Infraorbitalnerves, *Axenfeld*¹³ nach einer Kontusionsverletzung des Auges durch ein großes Holzstück und *Kyrieleis* nach einem Jochbeinbruch³.

Franceschetti und *Bischler* haben über ähnliche Ergebnisse wie *Adler* und *Scheie* berichtet, sie sahen aber überdies eine Verkürzung der Latenzzeit der Akkomodation um ungefähr die Hälfte. Sie nehmen aber an, daß das Problem der Pt komplizierter sei als es sich *Adler* und *Scheie* dachten; wahrscheinlich sei auch eine Beteiligung des Sympathicus mit im Spiele.

Kyrieleis prüfte das Mecholyl (M) bei neun tonischen Pupillen und fand bei allen eine «deutliche bis stark verengernde Wirkung»³. Er untersuchte aber auch 35 andere pathologische Pupillen und auch von diesen reagierten neun. Acht davon, und zwar je einmal bei reflektorischer Trägheit und absoluter Starre und sechsmal bei unvollständiger absoluter Starre, zeigten eine Verengung, deren Ausmaß jedoch deutlich unter dem bei Pt beobachteten, nämlich dreimal 0,25 mm, dreimal 0,5 mm, einmal 0,75 mm und einmal 1,0 mm. Die neunte Pupille, eine absolute Starre als Teilerscheinung einer komplizierten Oculomotoriuslähmung, verengte sich von 5,5 auf 4,0 mm³.

Bei den bisher erwähnten Veröffentlichungen reagierten alle tonischen Pupillen auch M. Es wurden aber auch andere Resultate bekannt.

Ruttner beobachtete nur eine mäßige Kontraktion auf M und fand überdies die nämliche Reaktion auch bei Normalen ¹⁰.

Kyrieleis bezeichnet den M-Test als nicht absolut zuverlässig und verlangt eine stets frisch hergestellte Lösung für die Prüfung ⁵.

Bei *Graveson* reagierten nicht einmal 50 % der tonischen Pupillen. Er verwendete allerdings das uns nicht bekannte Präparat *Amechol* ⁹.

Von den 61 in den Jahren 1938–50 an der Basler Universitätsaugenklinik beobachteten Pt-Fällen kontrollierte *Heuberger* deren 32 ⁸ und prüfte dabei auch die M-Wirkung. Von den 32 Personen zeigten:

Keine Miosis	18%
Leichte Miosis	35%
Deutliche Miosis	47%

Nur die Hälfte der einwandfrei festgestellten Fälle von Pt zeigten somit die angeblich «spezifische» M-Wirkung. Zudem schien die Tatsache, daß bei doppelseitiger Störung bei prompter Reaktion der einen die andere Pupille nur viel schwächer oder überhaupt nicht ansprach, nicht sehr für diese Spezifität zu sprechen.

Ein eindeutig spezifisch differenzierendes Pharmakon ist somit bis heute auch mit dem M noch nicht gefunden worden.

Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur fällt auf, wie wenig Kontrolluntersuchungen über die M-Wirkung an normalen Pupillen durchgeführt worden sind.

In der Arbeit von *Franceschetti* und *Bischler* ⁴ wird erwähnt, daß bei den einseitigen Fällen von Pt das nicht affizierte Auge nicht auf M reagiert habe; *Kyrieleis* sagt sogar: «An normalen Pupillen hatte die verwendete 2,5 %ige Lösung keinen oder einen kaum merklichen Effekt» ³. (Ein gewisser Effekt scheint aber doch vorhanden gewesen zu sein.) Dies aber sind unseres Wissens die einzigen recht unklaren und nicht zahlenmäßig belegten Berichte über M-Test am normalen Auge.

Aus diesem Grunde und wegen der wenig eindeutigen Ergebnisse an tonischen Pupillen, die von *Ruttner*, *Kyrieleis*, *Graveson* und *Heuberger* beschrieben wurden, stellten wir uns die Frage, ob etwa die normale Pupille in einem ähnlichen Prozentsatz wie die tonischen die Eigenart aufweise, auf M mit einer Miose zu reagieren. Es schien uns dies eine entscheidend wichtige Frage, sollte sie uns doch darüber aufklären, ob dem M als differentialdiagnostisches Hilfsmittel tatsächlich jene Bedeutung zuerkannt werden kann, die ihm bis anhin gegeben worden ist.

Eigene Untersuchungen

Wir prüften die M-Wirkung an 100 «Augen-Normalen» Personen nach einem genau festgelegten einheitlichen Schema. Darunter befanden sich 70 Schüler im Alter von 14 bis 16 Jahren, die bei dieser Gelegenheit ophthalmologisch untersucht wurden. Außer einigen wenigen Refraktionsanomalien, vier Fällen von Farbenblindheit und einer Retinaanomalie, wurden dabei keine Normabweichungen gefunden. Es konnten also mit Fug und Recht alle Knaben als ocular «normal» bezeichnet werden. Die übrigen 30 Personen wurden aus den Besuchern der Basler Augenpoliklinik ausgesucht, und zwar aus allen Altersklassen und aus beiden Geschlechtern, damit gleichzeitig die Frage abgeklärt werden konnte, ob allenfalls das Alter oder das Geschlecht einen Einfluß auf die M-Empfindlichkeit ausübe. Wir untersuchten deshalb 10 Personen (davon 3 Frauen) im Alter von 20 bis 40 Jahren, 10 Personen (davon 4 Frauen) im Alter von 40 bis 60 Jahren und 10 Personen (davon 3 Frauen) im Alter von über 60 Jahren.

Da es überdies gesunde Augen sein mußten, zum mindesten auf einer Seite, wurde noch eine weitere Auswahl getroffen. Bei den 30 Personen finden sich: Refraktionsanomalien (50 %), Fremdkörper (20 %), Dakryostenose, Chalazion, beginnender seniler Katarakt und zwei ohne pathologische Veränderungen.

Die Versuche wurden in einem besonderen Raum mit konstantem künstlichen Licht (Neonröhren) vorgenommen, weil wir erstens beobachteten, daß schon die geringste Ablenkung einen Einfluß auf die Pupillendurchmesser hat, und weil sich die Untersuchung in natürlichem Tageslicht, selbst hinter Milchglas, als unbrauchbar erwies. Es genügte nämlich, daß eine Wolke am Himmel vorbeizog, um die Pupillen, besonders diejenigen der Jugendlichen, um einen und mehr Millimeter zu erweitern. Um eine NEV zu vermeiden, mußten die Versuchspersonen während der Messung eine 10 m entfernte Wanduhr fixieren. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen schwankten die Pupillenerweiterungen, vor allem diejenigen der Schüler, häufig um 0,5 mm.

Änderungen der Pupillendurchmesser in diesem Ausmaß schienen uns deshalb nicht von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung der Wirkung der Testsubstanz. Überblickt man aber alle diese Schwankungen von einem halben Millimeter, so sieht man doch deutlich, daß jene nach der Minusseite überwiegen, und das dürfte doch wohl nicht ganz zufällig sein. Es dürfte sich doch vielmehr um die typische M-Wirkung

auf die zum Sphincter führenden parasympathischen Fasern handeln, welche offenbar auch bei gesunden Individuen schon bei der von uns angewandten Konzentration reagieren. Wegen diesen zum Teil aber sicher physiologischen Schwankungen erachteten wir das einfache Haab'sche Vergleichspupillometer auch für völlig genügend in bezug auf die Genauigkeit der Methode.

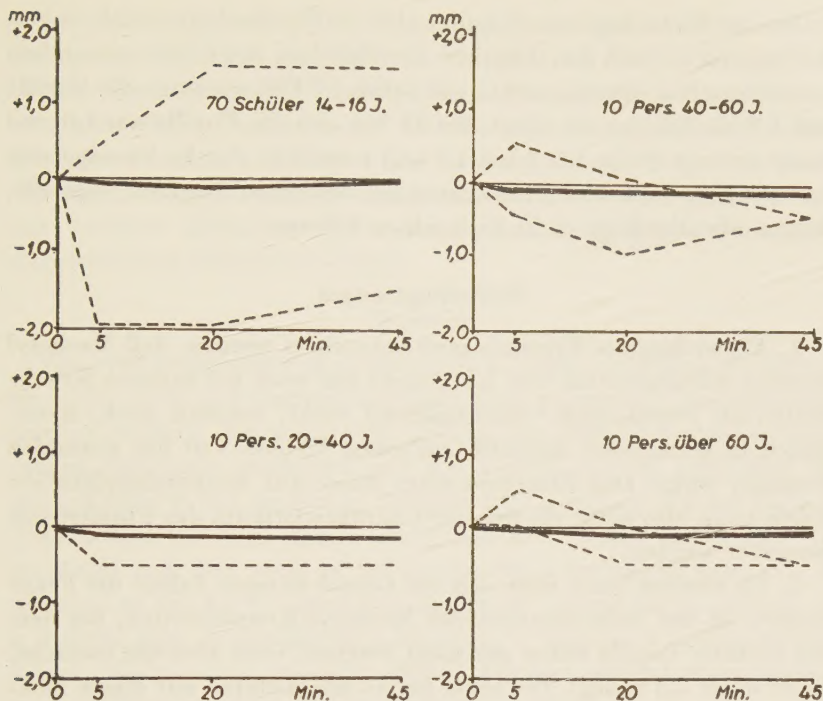
Es sei dabei gleich angefügt, daß es unter den Kindern einige gab, deren Pupillendurchmesser größer war als die größte Vergleichsfigur des Haab'schen Pupillometers, welche bekanntlich 8 mm mißt. Es wäre deshalb wünschenswert, wenn man das Pupillometer in dieser Richtung ergänzen würde.

Wie das bisher alle Autoren getan haben, haben auch wir die 2,5 %-ige Lösung des Acetyl- β -Methylcholins verwendet, und zwar in Form des Chlorids. Der Test wurde in folgender Weise durchgeführt: War das Auge als normal befunden worden, so wurde die Versuchsperson in den besonderen Untersuchungsraum geführt, wo sie sich während fünf Minuten an die gegebene Beleuchtung zu adaptieren hatte. Daraufhin wurden beide Pupillen gemessen und auf einer Seite einen Tropfen der Lösung instilliert. Das Auge mußte während kurzer Zeit geschlossen gehalten werden, damit sich das M besser verteilte und leichter resorbiert werden konnte. Nach 5, 20 und 45 Minuten wurden Kontrollmessungen der Pupillen durchgeführt.

Fast alle Untersuchten empfanden ein leichtes Brennen im behandelten Auge, die Conjunctiven zeigten meist eine deutliche Injektion, die im allgemeinen nach etwa 15 bis 25 Minuten samt dem Brennen wieder verschwand. Es dürfte sich dabei wohl eher um eine Reizwirkung (Isotonie, Isojonie?) des M auf die Conjunctivalgefäße handeln, als um den vasodilatatorischen Effekt des M, zumal das Atropin das Verschwinden der Rötung nicht zu beschleunigen vermag.

Nachdem wir die Arbeit von *Kyrieleis*⁵ gelesen hatten, haben wir die Prüfungen mit ganz frisch hergestellten Lösungen weitergeführt, ohne jedoch andere Resultate zu bekommen.

Unsere Ergebnisse haben wir in graphischen Darstellungen aufgeführt. Auf der Abszisse sind die Zeitabstände eingezeichnet, in denen gemessen wurde, wobei das M bei der Zeit 0 verabreicht wurde. Auf der Ordinate ist das Ausmaß der Erweiterung (+) oder Verengung (—) aufgetragen. Die gestrichelten Linien stellen diejenigen zwei Pupillen der betreffenden Altersklasse dar, die nach der Seite der Erweiterung und Verengung am stärksten reagiert haben; die ausgezogene Linie gibt die Durchschnittswerte der ganzen Serie an.



Aus den Untersuchungsergebnissen lassen sich mehrere Schlüsse ziehen:

1. Auch normale Pupillen können auf M reagieren! In unserem Versuch sind es 77 %, aber allerdings haben 56 % mit einem Ausschlag von nur 0,5 mm reagiert. Es bleiben aber doch 21 %, welche um 1,0 bis 2,0 mm variiert haben.

2. Die Wirkung des M ist nicht einheitlich auf alle Pupillen.

3. Ein Teil der Pupillen erweitert sich, statt sich zu verengern. Von den 77 % die bei uns reagiert haben, haben sich 27 erweitert, aber nur 7 um 1,0 und mehr. Es war also immer ungefähr ein Drittel der reagierenden Pupillen, das sich erweiterte.

4. Die Pupillen der Jugendlichen haben eine lebhaftere Unruhe, zeigen größere Schwankungen. Die M-Empfindlichkeit nimmt mit zunehmendem Alter ganz leicht zu, diese Zunahme ist aber praktisch nicht von Bedeutung. (Im Durchschnitt nach 45 Minuten von 0,08 auf 0,2 mm Verengung.)

5. Das Geschlecht hat auf die M-Empfindlichkeit kaum einen Einfluß. Von den 10 Frauen im Alter von 23 bis 80 Jahren haben 5 mit einem Ausschlag von -0,5 mm reagiert.

Unsere Versuchspersonen haben sich im Durchschnitt somit so verhalten, wie es nach den Angaben der Mehrheit der Literaturangaben vorauszusehen war; immerhin hat sich bei 7 Untersuchten die Pupille um 1,0 bis 1,5 mm erweitert, bei 14 hat sich die Pupille um 1,0 und mehr verengt (9 um 1,0, 4 um 1,5 und 1 um 2,0). Starke Verengung wie man sie nach M-Einträufelung bei tonischen Pupillen feststellt, haben wir allerdings nicht beobachten können.

Schlußfolgerungen

1. Als wichtigstes Ergebnis muß betrachtet werden, daß Mecholyl in einer Konzentration von 2,5 % nicht nur auch bei anderen Krankheiten als Pupillotonie³ miotifizierend wirkt, sondern auch, wenngleich in geringerem Ausmaß, auf einen kleinen Teil der normalen Pupillen wirkt. Das Eintreten einer Miose auf Mecholylapplikation allein kann also nicht als sicheres Charakteristikum der Pupillotonie bewertet werden.

2. Als zweites kann man sich auf Grund unserer Arbeit die Frage stellen, ob der Schwellenwert der Mecholyl-Konzentration, bei dem die normale Pupille sicher gar nicht reagiert, wohl aber die tonische, nicht unter 2,5 % liegt. Bis heute haben alle Autoren mit dieser Konzentration gearbeitet, aber vielleicht wäre es angebrachter, die Versuche mit 2,0 oder 1,5 % anzustellen.

Im Verein mit anderen pharmakologischen Prüfungen und nach exakter klinischer Untersuchung stellt aber das Mecholyl ein wichtiges Hilfsmittel zur Sicherung der Diagnose dar. Seitdem die Pupillotonie nicht mehr als seltene Pupillenmotilitätsstörung zu gelten hat, sondern an Häufigkeit nahezu der reflektorischen Pupillenstarre gleichkommt, ist die Sicherung der Diagnose von erheblicher praktischer Bedeutung, denn sie erlaubt dem Arzt eine seiner schönsten Aufgaben zu erfüllen, nämlich den Patienten mit gutem Gewissen beruhigend aufzuklären. Das ist um so wichtiger, als es sich bei den Pupillotonikern häufig um neuropathische und nosophobe Menschen handelt.

Zusammenfassung

Nach kurzer Beschreibung der Symptomatologie der Pupillotonie wird näher auf ihre Differentialdiagnose und pharmakodynamischen Prüfungen eingegangen und insbesondere auf den Mecholyltest. Nachdem dieser bisher sehr verschieden bewertet und noch nie exakt an normalen Augen nachkontrolliert worden ist, wurde er an 100

sicher nicht pupillotonischen Augen geprüft. Es hat sich dabei neben anderem gezeigt, daß auch normale Pupillen auf Mecholyl reagieren können und daß ein Teil der Pupillen sich erweitert, anstatt sich zu verengern. Eine Reaktion auf das 2,5 %ige Acetyl- β -Methylcholin darf also niemals als sicheres Zeichen einer Pupillotonie bewertet werden, sie darf aber, besonders bei starker Miotifizierung, im Verein mit exakter klinischer Untersuchung als wichtiges differential-diagnostisches Hilfsmittel gelten.

Summary

The symptomatology of pupillotonia is briefly described, its differential diagnosis and pharmacodynamic tests, particularly the mecholy test are outlined. Since up to the present time this latter test has been rather differently evaluated and never been exactly controlled in normal eyes, it was studied in 100 eyes that definitely did not show a pupillotonic reaction. It was found that also normal pupils react to mecholyl and that some of the pupils dilate instead of contract. A reaction to the 2.5 % acetyl- β -methylcholin cannot be considered as a definite sign of pupillotonia; however, if there is a strong miotic action, the reaction, together with a thorough clinical examination, may be of great value for the differential diagnosis.

Résumé

Après une brève description de la symptomatologie de la pupillotonie, l'auteur considère de plus près son diagnostic différentiel et les tests pharmacodynamiques nécessaires, en particulier le test au Mécholyl. Ayant constaté que ce dernier avait été interprété jusqu'ici de façon très variable, et qu'il n'avait jamais été contrôlé de près sur des yeux normaux, l'auteur l'a examiné sur cent yeux certainement non-pupillotoniques. Il a pu constater ainsi entre autre que des pupilles normales peuvent également réagir au Mécholyl, une partie d'entre elles même se dilatant au lieu de se contracter. Une réaction positive à l'acétyl- β -métyl-choline à 2,5 % ne peut donc jamais être considérée comme un signe certain de l'existence d'une pupillotonie; elle a cependant une valeur diagnostique importante, surtout si elle provoque un miosis intense, et si l'on tient compte des symptômes cliniques.

Literaturverzeichnis

- ¹ Behr: Kl. Monatsbl. Augenhk. 661, 770, 1921. — ² Adie: J. Ophthalm. 16, 448, 1932. — ³ Kyrieleis: «Pupillotonie und Adie-Syndrom», Sammlung zwangloser Ab-

handlg. d. Augenhlk. Halle 1951. — ⁴ *Franceschetti* und *Bischler*: Soc. franç. d'opht. 59, 313, 1946. — ⁵ *Kyrieleis*: Ber. dtsch. ophth. Ges. Heidelberg 57, 59, 1951. — ⁶ *Idem*: Klin. Monatsbl. Augenhlk. 117, 363, 1950. — ⁷ *Sykorski*: Amer. J. Ophth. 34, 286, 1951. — ⁸ *Heuberger*: Dissertation Basel. Erscheint demnächst. — ⁹ *Graveson*: J. Neurol. Neurosurg. Psych. 12, 219, 1949. — ¹⁰ *Ruttner*: Monatschr. Psych. 114, 265, 1947. — ¹¹ *Idem*: Monatschr. Psych. 116, 36, 1948. — ¹² *Reitsch*: Klin. Monatsbl. Augenhlk. 74, 159, 1925, zit. nach ³. — ¹³ *Axenfeld*: Dtsch. Med. Wschr. 32, 663, 1906. zit. nach ³. — ¹⁴ *Redslob*: Rev. d'Oto-neuro-path. 19, 171, 1947. — ¹⁵ *Haltersama*: Psych. Bl. 42, 507, 1938. Zit. nach *Heuberger*. — ¹⁶ *Kirchmair*: Zschr. Kinderhlk. 66, 129, 1948. Zit. nach *Heuberger*. — ¹⁷ *Rothman*: Neurol. Zbl. 242, 000, 1903. Zit. nach *Heuberger*. — ¹⁸ *Kehrer*: Arch. Psychiatr. 109, 387, 1939. — ¹⁹ *Idem*: Zschr. ges. Neur. Psych. 81, 345, 1923. — ²⁰ *Rudolph de*: J. Neurol. 16, 367, 1936. Zit. nach *Kyrieleis* ³. — ²¹ *Markus*: Trans. ophth. Soc. of U. K. 26, 50, 1910. — ²² *Jaensch*: Klin. Monatsbl. Augenhlk. 73, II, 390, 1924. — ²³ *Idem*: Klin. Monatsbl. Augenhlk. 77, 813, 1926. — ²⁴ *Holmes*: Trans. ophth. Soc. of U. K. 51, 209, 1931. — ²⁵ *Karpow*: Klin. Monatsbl. Augenhlk. 71, 218, 1923. — ²⁶ *Kyrieleis*: Graefes Arch. 123, 1, 1929. — ²⁷ *Alajouanine* und *Morax*: Ann. Oculist. 175, 205, 1938. — ²⁸ *Adler* und *Scheie*: Arch. Ophth. 24, 1041, 1940. — ²⁹ *Starr*: Americ. Med. Science 186, 330, 1933 und 191, 210, 1936. — ³⁰ *Moeller*: Lehrb. d. Pharmak. Verlag Benno Schwabe, Basel 1948. — ³¹ *Council of Pharmacy*: 1935 und 1941. — ³² *Weiss* und *Ellis*: J. Pharmacie 52, 113, 1934. — ³³ *Weekers*: Ann. Oculist. 181, 193, 1948. — ³⁴ *Morone*: «La Pupillotonie» Ed. Minerva, Torino 1949; zit. nach «Ophthalmic Liter.» 3, 5, 1950. — ³⁵ *Ross*: U. S. Armed Forces Med. J. 2, 1515, 1951. — ³⁶ *Strohmeyer*: Zit. nach *Kehrer*. — ³⁷ *Morpurgo*: Sistema nerv. 2, 207, 1950. Zit. nach «Ophth. Liter.» for 1950. Vol. IV, Nr. 4, 1951. — ³⁸ *Shenderov* und *Leontyeva*: Vest. Oftal. 29, 34, 1950. Zit. nach «Ophth. Liter.» for 1950. Vol. IV, Nr. 5, 1951. — ³⁹ *Behr*: Beihefte z. Zschr. Augenhlk. Heft 21, 1936.